

Universitätsspital Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. E. Battegay

Arbeit unter Betreuung von PD Dr. med. L. Zimmerli

**Analgetikaverschreibung bei multimorbiden
internistischen Patientinnen und Patienten mit
chronischen Schmerzen im stationären Setting des
Universitätsspitals Zürich**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
Simon Weinmann

Genehmigt auf Antrag von Dr. med. E. Battegay
Zürich 2018

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-------------------------------|-------|
| 1. Zusammenfassung | 3 |
| 2. Einleitung | 5 |
| 3. Ziel der Arbeit..... | 7 |
| 4. Methode | 8 |
| 5. Resultate | 14 |
| 6. Diskussion..... | 21 |
| 6. Limitationen..... | 26 |
| 7. Konklusion | 26 |
| 8. Ausblick..... | 26 |
| 8. Literaturverzeichnis | 28 |
| 9. Anhang..... | 33 |
| 10. Verdankungen..... | 36 |
| 11. Curriculum Vitae | 37 |

1. Zusammenfassung

Hintergrund. Diese Arbeit analysiert die Verschreibungen der Analgetika bei stationären multimorbiden chronischen Schmerzpatienten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin (KIM) des Universitätsspitals Zürich (USZ). Multimorbide stationäre Patienten stellen in der KIM die Mehrheit dar. Chronische Schmerzdiagnosen sind in dieser Population häufig. Die pharmakologische Therapie dieser Schmerzen ist komplex und birgt die Gefahr von potentiellen Drug-Drug- oder Drug-Disease-Interactions. Eindeutige Guidelines zur Behandlung dieser Schmerzen fehlen, wobei das WHO-Schema weiterhin Gültigkeit zu besitzen scheint. Es wurde untersucht, welche Analgetika eingesetzt wurden, ob sie nach dem WHO-Schema verschrieben wurden und wie häufig es bei Verschreibungen von Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zu möglichen Interaktionen mit Acetylsalicylsäure oder ausgesuchten Diagnosen kam.

Methodik. Vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie. Untersucht wurden 431 Fälle von hospitalisierten Patienten der KIM, welche die Kriterien Multimorbidität, chronische Schmerzen, medikamentöse Analgesie und Austritt im Jahr 2011 aus dem USZ erfüllten. Es wurden aus dem digitalen Klinikinformationssystem (KISIM) alle Schmerzmittelverschreibungen dieser Fälle gezählt. Dabei wurden die Tage gezählt, an welchen die Schmerzmedikamente fix oder allenfalls in Reserve verschrieben wurden. Zudem wurde analysiert, wie häufig das WHO-Schema missachtet wurde und in wie vielen Fällen mögliche Interaktionen von NSAR mit Acetylsalicylsäure oder ausgesuchten Diagnosen bestand.

Resultate. Paracetamol war das am meisten verschriebene Analgetikum, welches in 87.2% aller Fälle verschrieben wurde, gefolgt von Metamizol mit 68.9% und Morphin mit 40.3%. Opioide wurden bei 71.5% aller Fälle eingesetzt. Gesamthaft wurden bei 98.8% aller Fälle Analgetika der Stufe 1 eingesetzt, bei 33.6% Analgetika der Stufe 2 und 55.5% Analgetika der Stufe 3. Das WHO-Schema wurde bei 69.1% der Fälle eingehalten. NSAR wurden bei

15.8% der Fälle eingesetzt; dabei kam es bei 64.7% zu potentiellen Drug-Drug- oder Drug-Disease-Interactions.

Interpretation. Chronische Schmerzen wurden bei multimorbiden Patienten im stationären Setting primär mit den Stufe 1- Analgetika Paracetamol und Metamizol behandelt. Opiode wurden ebenfalls hochfrequent eingesetzt. Weitgehend verzichtet wurde auf NSAR, welche gerade bei multimorbiden Patienten ungünstige Interaktionen aufweisen können. Das WHO-Schema wurde weitgehend eingehalten; Opioid-Kombinationen waren vorwiegend in der Reserve zu beobachten. Die Literaturrecherche zeigte, dass gerade auf dem Gebiet der Schmerztherapie bei multimorbiden Patienten Forschungsbedarf besteht.

2. Einleitung

Multimorbidität ist definiert als das Vorliegen von zwei oder mehr chronischen Erkrankungen, die sich in der Ätiologie unterscheiden. Keine der Diagnosen ist dabei dominant gegenüber der Anderen [1]. Die Prävalenz der Multimorbidität nimmt zu [2]; dies ist unter anderem auf das steigende Alter der Bevölkerung zurückzuführen [2, 3]. 1950 lag der Anteil der über 65-jährigen an der stetigen Wohnbevölkerung der Schweiz bei 9.6%, während er im Jahr 2012 bereits 17.4% betrug [4, 5]. Laut dem nationalen Gesundheitsbericht 2015 wiesen 2.2 Millionen Menschen der Bevölkerung der Schweiz chronische Krankheiten auf [6]. Bei den über 75-jährigen wurde in diversen Studien eine Prävalenz der Multimorbidität von über 80% errechnet [2, 7, 8], dementsprechend stellt Multimorbidität eher die Regel denn eine Ausnahme dar. Trotzdem ist es nicht ausschliesslich eine Kondition älterer Personen. Die Prävalenz von Multimorbidität bei Patienten der Altersgruppe von 45 bis 65 Jahren lag in einer niederländischen Studie 2008 bereits bei 29% [2]; in absoluten Zahlen gibt es in Schottland laut der Studie von Guthrie et al. von 2012 mehr multimorbide Patienten unter 65 Jahren als über 65-jährig, was der Tatsache geschuldet ist, dass in der aktuellen Demographie mehr Personen der Bevölkerung dieser Altersgruppe zuzuordnen sind [9]. Auch im Universitätsspital Zürich (USZ) gehört Multimorbidität zum klinischen Alltag. Die internistischen Patienten, die über die Notfallstation stationär aufgenommen wurden, wiesen in einer Studie von 2012 im Durchschnitt sieben chronische Diagnosen auf [10]. Im Jahr 2011, welches unsere Studie untersucht, wurden von 1334 stationären internistischen Fällen 1139 als multimorbid klassifiziert [11].

Ein grosses Problem innerhalb dieser Thematik stellen chronische Schmerzen dar. Schmerz wird von der International Association for the Study of Pain (IASP) wie folgt definiert:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ [12]. Somit sind akute

Schmerzen im Normalfall eine Reaktion auf ein physiologisches Ereignis und ergeben als

Warnsignal des Körpers durchaus Sinn. Chronische Schmerzen hingegen sind von dieser physiologischen Reaktion entkoppelt. Sie sind von der IASP definiert als Schmerzen, die über die zu erwartende Genesungszeit einer Gewebeläsion hinausgehen. Oft wird als Zeitstandart eine Schmerzdauer von über drei Monate gewählt [12]. Chronische Schmerzen sind häufig: in einer grossen europäischen Studie durch Breivik et al. zeigte sich eine Prävalenz von 16% in der Gesamtbevölkerung. Als wichtigste Ursachen der Schmerzen gaben 25% der Befragten die Arthritis und Arthrose, 25% Bandscheibenprobleme und 15% Schmerzen traumatischer Herkunft an [11]. Nur 1% gab an, dass die Schmerzen von Krebsleiden ausgelöst wurden [13].

Chronische Schmerzen sind gerade bei multimorbiden Patienten von besonderem Interesse, da bei dieser Patientengruppe vermehrt Drug-Drug- [14-18] und Drug-Disease [19, 20]-Interaktionen vorkommen. Die Dissertation von Kienast zeigte, dass 2011 433 von 1139 multimorbiden stationären Fällen der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin (KIM) des USZ mindestens eine potenzielle chronische Schmerzdiagnose aufwiesen, die mit Analgetika behandelt wurden [11]. Uns interessierte nun, wie unter Berücksichtigung vorher genannter Aspekte der Medikamenteninteraktionen bei diesen Patienten die Schmerztherapie durchgeführt wurde. Ferner untersuchten wir, ob die verschriebene Therapie den gängigen Empfehlungen entsprach. Dabei haben wir unser Augenmerk speziell auf Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) gelegt, da bei dieser Substanzklasse viele Drug-Drug und Drug-Disease-Interactions bekannt sind [14-17, 19-24].

3. Ziel der Arbeit

Die Dissertation geht auf folgende drei Fragen ein:

1. Welche Analgetikagruppen wurden multimorbiden Patienten mit chronischen Schmerzen im stationären Setting verschrieben?
2. Inwiefern entspricht das Verschreibungsmuster der Analgetika dem WHO-Stufenschema?
3. Wie oft kam es zur Verschreibung von NSAR trotz Drug-Drug-Interaktion resp. Drug-Disease-Interaktion?

4. Methode

4.1. Setting

Das USZ ist ein Zentrumsspital, welches jährlich über 134'000 Patienten behandelt. 2011 wurden 35'212 stationäre Fälle registriert, bei welchen die Patienten im Schnitt 6.8 Tage blieben. Im Medizinbereich Inneren Medizin/Onkologie wurden 3'839 stationäre Fälle mit einer durchschnittlichen Verweildauer von 10.4 Tagen verzeichnet [25]. Die KIM umfasst 52 Betten und verzeichnete im Jahr 2011 1334 Austritte.

4.2. Studiendesign

Die vorliegende Dissertation ist Teil eines Projekts bei internistischen multimorbiden stationären Patienten mit chronischen Schmerzen. Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Das Projekt wurde von der Kantonalen Ethikkommission Zürich genehmigt (KEK-ZH-Nr. 2012-0237).

4.3. Begriffe

4.3.1. Multimorbidität

Multimorbidität wird in der Regel definiert als das gleichzeitige Vorliegen zwei oder mehrerer chronischer Erkrankungen [26], wobei keine der Erkrankungen grundsätzlich mehr im Fokus ist als eine andere [27]. Die für vorliegende Arbeit verwendeten chronischen Erkrankungen wurden der Arbeit von O'Halloran et al. entnommen [28].

4.3.2. Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzen sind von der IASP definiert als Schmerz, der über die zu erwartende Genesungszeit einer Gewebeläsion hinausgeht und mehr als drei Monaten andauert. Der Schmerz hat zudem Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten und führt zumindest zeitweise zur Einnahme von Analgetika [12].

4.3.4. Das WHO-Stufenschema [29, 30]

Im Jahr 1987 formulierte die WHO eine Guideline, die postulierte, dass die Analgetika bei krebisbedingten Schmerzen nach dem Schema: „*by the mouth, by the clock, by the ladder*“ verabreicht werden sollten. „*The ladder*“ - die Leiter - besteht ursprünglich aus drei Stufen; Stufe 1 beinhaltet nichtopioide Schmerzmittel, wie Paracetamol, NSAR, Metamizol und weitere. In der Stufe 2 wurden schwache Opioide wie Tramadol oder Codein, in der Stufe 3 die potenteren Opioide wie Morphin, Oxycodon, Methadon, Buprenorphin, Pethidin, Fentanyl und weitere kategorisiert. „*By the ladder*“ beschreibt das System, dass man bei der Behandlung von Schmerzen bei der 1. Stufe beginnt und sich bei insuffizienter Schmerzbeherrschung der nächsten Stufe bedient. Eine Kombination der Stufe 1 mit den anderen Stufen ist erlaubt; jedoch wird erwähnt, dass einzig ein Medikament aus einer Gruppe (Opioide/Nicht-Opioide) verwendet werden soll. Somit wird von einer Kombination von Stufe 2 mit 3 oder eine Kombination innerhalb der einzelnen Stufen abgeraten [29, 30]. Eine Begründung, warum die Kombination von Opioiden nicht ratsam ist, wird in den Originaltexten von 1987 und 1997 nicht angegeben. Von einer Kombination von Opioiden ist jedoch nach Lehrmeinung keine bessere Analgesie zu erwarten, da sie kompetitiv an den gleichen Rezeptoren wirken. Somit hindert das schwächere Opioid das stärkere daran, die volle analgetische Wirkung zu entfalten; die tendenziell stärkeren Nebenwirkungen des stärkeren Opioids wie Nausea und Obstipation treten trotzdem auf [31]. Eine absolute Kontraindikation für eine Kombination verschiedener Opioiden scheint es jedoch nicht zu geben.

4.4. Datenquellen

Für diese Arbeit wurde ein retrospektiver Datensatz aus dem elektronischen Klinikinformationssystem des USZ (KISIM, www.cistec.ch) verwendet. Dieser Datensatz wurde in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Medizininformatik USZ definiert und enthielt folgende Kriterien: stationäre Hospitalisation in der KIM mit Spitalaustritt zwischen dem 1.1.2011 und 31.12.2011; Patientenalter bei Eintritt über 18 Jahre; Vorhandensein von mindestens 2 chronischen Diagnosen, codiert als ICD-10 gemäss definierter Liste; Vorhandensein

chronischer Schmerzdiagnosen; Hospitalisationsdauer und alle Medikamente, die während deren Spitalaufenthalt verschrieben worden wurden.

Sämtliche chronischen Diagnosen wurden elektronisch von ICD-10 in ICPC-2 übersetzt (International Classification of Primary Care – 2nd Edition, <http://www.icpc.ch>). Dieser Schritt musste durchgeführt werden, da die Aufzählung der chronischen Erkrankungen gemäss O'Halloran in ICPC-2 codiert ist [28]. In der Arbeit von Kienast wurden die in der Arbeit von O'Halloran aufgeführten chronic conditions um einige in der klinisch-stationären Versorgung relevante Diagnosen ergänzt [11]; diese wurden auch für vorliegende Arbeit verwendet. Die Einteilung der chronischen Schmerzdiagnosen erfolgte nach Art der Diagnosen, wobei unterschieden wurde, ob eine Diagnose in aller Regel Schmerzen auslöste oder nur potentiell als Schmerzdiagnose in Frage kam. Als zwingend sei zum Beispiel chronische Lumbalgie genannt, welche stets als chronische Schmerzdiagnose klassifiziert wurde. Bei Diagnosen, welche potentiell Schmerzen auslösten, wurde jeweils die Patientenakte konsultiert; als Beispiel sei hier Arthrose genannt, welche nicht zwingend Schmerzen verursacht, jedoch zu chronischen Schmerzen führen kann. Wenn in der Patientenakte Schmerzen aufgrund der Erkrankung dokumentiert waren, wurde die Diagnose für diesen Fall als chronische Schmerzdiagnose gewertet [11].

4.5. Patientenselektion

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die

- zwischen 01.01.2011 und 31.12.2011 einen stationären Aufenthalt in der KIM des USZ hatten;
- die Kriterien für das Vorliegen von Multimorbidität erfüllten (zwei und mehr chronische Diagnosen);
- eine oder mehrere chronische Schmerzdiagnosen aufwiesen; und
- Analgetika in Fixmedikation oder Reserve verschrieben bekommen hatten.

4.6 Datenmanagement

Die extrahierten Datenfiles aus dem KISIM wurden in Excel-Files (Microsoft® Corp., Redmond, WA; www.microsoft.com) exportiert und danach weiterbearbeitet. Für die Datenauswertung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet oder einfache Counts mit entsprechenden Prozentangaben.

4.7 Datenauswertung

4.7.1. Analgetika

In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Schmerzmedikamente, die eindeutig eine systemische analgetische Wirkung aufweisen (detaillierte Liste siehe Anhang). Die Kombination von Naloxon mit Oxycodon (z.B. Targin®) wurde aufgrund der fehlenden analgetischen Wirkung von Naloxon als Oxycodon gewertet.

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden alle Medikamente, bei denen der Zweck nicht oder nicht eindeutig eine systemische Analgesie darstellt. So wurde zum Beispiel Acetylsalicylsäure erst ab einer Dosierung von 500 mg als analgetisch wirksam gewertet; Diclofenac wurde nur bei oraler Gabe, nicht jedoch bei lokaler Applikation eingeschlossen; Lokalanästhetika wie Lidocain wurden nicht einbezogen; wie auch Opioide als Substitution bei Suchterkrankung (Methadon/Heroin) nicht.

Die Verschreibungen der Schmerzmedikamente wurden aus dem Download des Medikamenten-Datensatzes manuell herausgefiltert und in eine Excel-Datei übertragen. Gezählt wurden alle Tage, an welchen ein entsprechender Wirkstoff eines Schmerzmedikaments verschrieben wurde. Es wurde vermerkt, ob der Wirkstoff fix und somit mit höchster Wahrscheinlichkeit verabreicht wurde, oder ob er nur in Reserve verschrieben war. Wenn das Medikament an einem Tag fix verschrieben wurde, wurde die gleichzeitige Verschreibung des gleichen Medikaments in der Reserve vernachlässigt und die Verschreibung als eine Fixverschreibung gewertet. Ebenfalls vernachlässigt wurden der Markenname, die Dosierung und die Verabreichungsart der analysierten Schmerzmedikamente.

4.7.2. Analgetikaverabreichung nach dem WHO-Stufenschema

Als nächster Schritt wurden hinsichtlich des WHO-Stufenschemas [29, 30] die Anzahl Konflikte innerhalb der Medikamentenverschreibungen gezählt. So galt als Konflikt, wenn Opioide der WHO-Stufen 2 und 3 untereinander kombiniert wurden. Die möglichen Konflikte wurden in entsprechende Kombinationsgruppen aufgeteilt: Stufe 2 mit Stufe 2, Stufe 2 mit Stufe 3, Stufe 3 mit Stufe 3, Stufe 2 mit Stufe 2 und einem oder mehreren Medikamenten der Stufe 3, Stufe 2 mit Stufe 3 und einem weiteren oder mehreren Medikamenten der Stufe 3. Als Konflikt wurde gewertet, wenn eine Verschreibung mehr als 2 Stunden parallel bestand und eine Gabe beider Medikamente für diese Zeit als möglich erachtet wurde. Verschreibungen, die weniger als zwei Stunden gleichzeitig bestanden und keine Einmalgabe darstellten, wurden nicht gewertet, da davon ausgegangen werden konnte, dass es sich um eine Fehlverschreibung handelte. Es wurden sowohl Überschneidungen bei Fixverschreibungen wie auch bei Reserveverschreibungen- unabhängig davon, ob letztere verabreicht wurden oder nicht- als Konflikt gewertet. Zusätzlich wurden die Tage gezählt, an denen ein Konflikt in der jeweiligen Rubrik bestand. Somit wurden in jedem dokumentierten Fall untersucht, ob das Stufenschema eingehalten wurde, und die Anzahl Tage festgehalten, an denen Konflikte bestanden.

4.7.3. NSAR-Verschreibungskonflikte

Im Datensatz der extrahierten Schmerzmedikamente wurden alle Fälle untersucht, bei welchen NSAR verschrieben wurden. Besonders interessierte, ob in diesen Fällen die NSAR-Gabe zeitgleich mit der Gabe von Acetylsalicylsäure zur Thrombozyten-Aggregationshemmung stattfand – weil die gleichzeitige Gabe die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmung von Acetylsalicylsäure beeinflusst [16, 17, 24, 32]. Gezählt wurden Anzahl Fälle mit bestehenden Konflikten. Nach gleichem Muster wurden anhand der Austrittsberichte untersucht, wie viele Patienten ein oder mehrere NSAR als Austrittsmedikation verschrieben bekamen, obwohl es aufgrund der Diagnosen relativ oder absolut kontraindiziert gewesen wäre. Als Diagnosen, die im Konflikt mit einer NSAR -

Verschreibung standen, wurden bei kardiovaskulärem und nephrologischem Fokus folgende Diagnosen festgelegt: Ischämische Herzkrankheiten, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz sowie akute Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der NSAR-Gabe [33-37]. Eingeschlossen wurden auch diejenigen Fälle, bei denen nur der Verdacht auf eine oben genannte Diagnose bestand. Nicht eingeschlossen wurden potentielle gastrointestinale Diagnosen, welche relative Kontraindikationen zu einer NSAR-Verschreibung dargestellt hätten. Nicht als Medikationsfehler gewertet wurden Fälle, bei denen Acetylsalicylsäure als NSAR bei koronarer Herzkrankheit verabreicht wurde, um eine Analgesie zu bewirken.

5. Resultate

5.1. Studienpopulation

Von allen im Jahr 2011 an der Klinik für Innere Medizin stationär behandelten Patienten wurden 1139 Fälle (85.4%) als multimorbid klassifiziert. Diese Fälle wurden von insgesamt 1023 Patienten generiert. Im Download wiesen 433 Fälle chronische Schmerzdiagnosen auf. Zwei Fälle wurden ausgeschlossen, da im KISIM nicht eindeutig ersichtlich war, ob diesen Patienten während ihres Spitalaufenthaltes Analgetika verabreicht wurden.

Total umfasst die Studienpopulation somit 391 Patienten, die während des Jahres 2011 gesamthaft 431 Fälle generierten. Diese multimorbiden Patienten mit chronischen Schmerzdiagnosen waren durchschnittlich 65.7 Jahre alt und zu 51% männlich (Tab. 1). Die jüngste Patientin war bei der Hospitalisation 18, der älteste 106 Jahre alt. Diese Patientengruppe hatten im Mittel 6.4 chronische Diagnosen, davon wurden 1.5 als chronische Schmerzdiagnose klassifiziert.

Tabelle 1: Charakteristika der stationären multimorbiden Patienten mit chronischen Schmerzen an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin des Universitätsspitals Zürich im Jahr 2011.

| Studienpopulation | N=391 |
|---|----------------|
| Mittleres Alter in Jahren | 65.7 (SD 15.8) |
| Geschlecht (%) | |
| Weiblich | 191 (48.8%) |
| Männlich | 200 (51.2%) |
| Mittlere Aufenthaltsdauer in Tagen | 16.1 (SD 19.9) |
| Mittlere Anzahl chronischer Diagnosen total | 6.4 (SD 2.8) |
| Mittlere Anzahl chronische Schmerzdiagnosen | 1.5 (SD 0.8) |

5.2. Analgetikaverschreibung

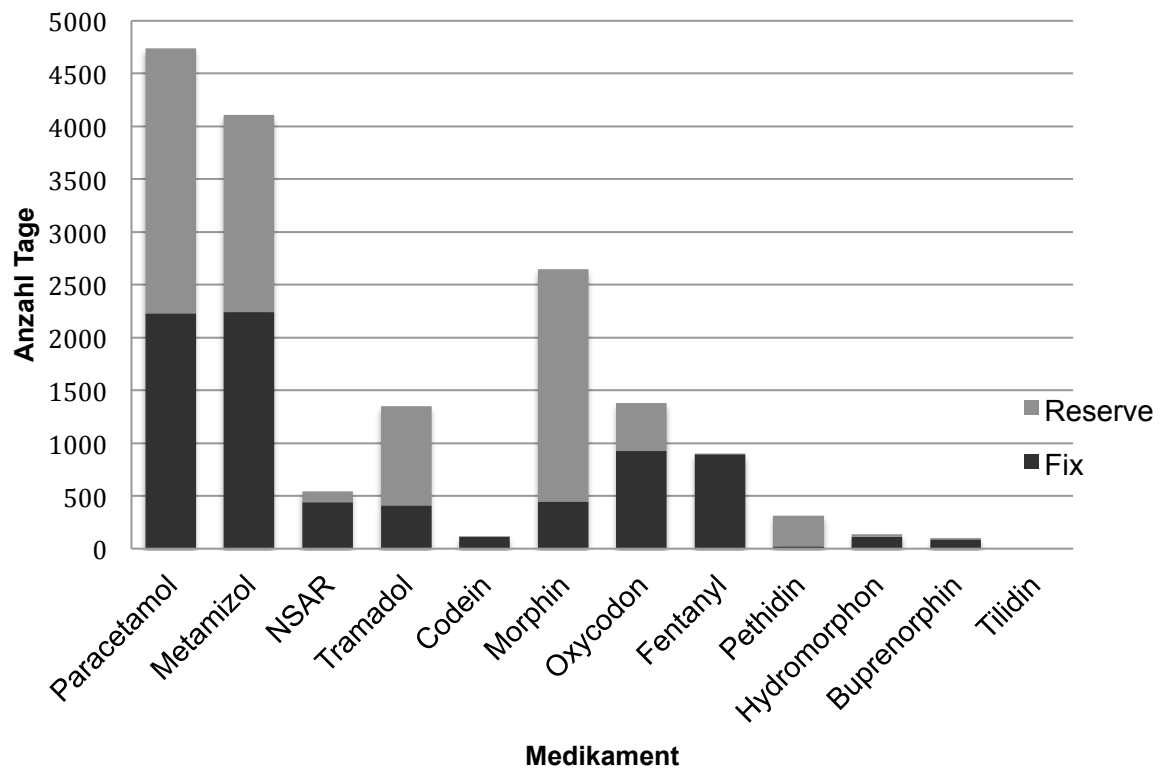
Pro Fall wurden während des Spitalaufenthaltes im Durchschnitt drei verschiedene Analgetika verschrieben, die maximale Anzahl lag bei acht Substanzen. Die verordneten Substanzen können im Detail der Tabelle 2 entnommen werden. Unabhängig davon, ob die Analgetika fix oder in Reserve verschrieben waren, wurden in 98.8% der Fälle Analgetika der WHO -Stufe 1, in 33.6% Analgetika der Stufe 2 und in 55.5% Analgetika der Stufe 3 verschrieben. Das am meisten verschriebene Schmerzmedikament war Paracetamol, welches bei 87.2% aller Fälle verordnet wurde, gefolgt von Metamizol mit 69.1% und Morphin mit 40.3%.

Insgesamt waren 88.6% der Hospitalisationstage mit Schmerzmitteln der Stufe 1, 20.7% mit der Stufe 2 und 60.3% mit der Stufe 3 abgedeckt (Abb. 1).

Tabelle 2: Analgetikaverschreibung bei stationären multimorbiden Schmerzpatienten.

| Analgetikum | Fälle N=431 (100%) | Tage Gesamt (Fix/Res) N=6'807(100%) |
|----------------------|-------------------------------|--|
| WHO - Stufe 1 | 425 (98.6%) | 6'030 (88.6%) |
| Paracetamol | 376 (87.2%) | 4'741 (2'228/2'513) (69.6%) |
| Metamizol | 298 (69.1%) | 4'110 (2'242/1'868) (60.3%) |
| NSAR | 68 (15.8%) | 545 (440/105) (8.0%) |
| WHO - Stufe 2 | 152 (35.3%) | 1'412 (20.7%) |
| Tramadol | 147 (34.1%) | 1352 (412/940) (19.9%) |
| Codein | 13 (3.0%) | 120 (113/7) (0.2%) |
| WHO - Stufe 3 | 239 (55.5%) | 4'102 (60.3%) |
| Morphin | 174 (40.3%) | 2'660 (443/2'207) (39.1%) |
| Oxycodon | 86 (20.0%) | 1'381 (924/457) (20.3%) |
| Fentanyl | 59 (13.7%) | 903 (897/6) (13.3%) |
| Pethidin | 35 (8.1%) | 314 (23/291) (4.6%) |
| Buprenorphin | 11 (2.6%) | 92 (89/13) (1.4%) |
| Hydromorphon | 8 (1.9%) | 135 (112/23) (2.0%) |
| Tilidin | 1 (0.2%) | 5 (0/5) (0.1%) |

Abbildung 1: Analgetikaverschreibung nach Anzahl Hospitalisationstagen bei stationären multimorbiden Schmerzpatienten in Tagen, aufgeteilt in Fix- und Reserveverschreibung.



Die Analgetika Paracetamol und Metamizol wurden ähnlich häufig in Reserve wie fix verschrieben. Bei den Opioiden sieht das Bild anders aus; Morphin und Pethidin wurden primär in Reserve, Oxycodon, Fentanyl, Hydromorphon und Buprenorphin primär fix verschrieben. Über alles gesehen wurden Opioide etwa gleich viel in Reserve wie als Fixmedikation registriert. NSAR wurden selten verschrieben; wenn sie jedoch gewählt wurden, dann meistens als Fixverschreibung.

5.3. Anwendung des WHO - Stufenschemas

In rund 70% der Fälle wurden die Analgetika nach dem WHO – Schema verschrieben. Davon wurden bei 28.5% nur Analgetika der Stufe 1 eingesetzt, bei 40.6% wurden Opioide untereinander nicht kombiniert. In 30.9% der Fälle gab es Verschreibungsmuster, die nicht dem WHO-Schema entsprachen; diese sind auf Opioid-Kombinationen zurückzuführen. Insgesamt wurde in 36.5% aller Tage, an denen Opioide eingesetzt wurden, entgegen dem WHO-Stufenschema gehandelt. Am häufigsten waren zwei Opioide in der Reserve verschrieben oder das Opioid in der Reserve entsprach nicht dem fix verschriebenen Opioid. Die Kombination von Opioiden innerhalb der Stufe 3 war am häufigsten, gefolgt von Kombinationen von Opioiden der Stufe 2 mit denen der Stufe 3 (Tab. 3).

Tabelle 3: Anzahl Fälle mit Opioidverschreibung.

| Fälle mit Opioidverschreibung | N = 308 |
|---|---------|
| <i>Ohne Opioidkombinationen</i> | 175 |
| <i>Mit Opioidkombinationen</i> | 133 |
| Stufe 2 + Stufe 2 | 6 |
| Stufe 2 + Stufe 3 | 40 |
| Stufe 3 + Stufe 3 | 67 |
| Weitere Kombinationen (2+3+3, 2+2+3 etc.) | 20 |

5.4. NSAR

15.5% der multimorbiden internistischen Patienten mit chronischen Schmerzen wurden NSAR verordnet (siehe Tab. 4). Bei den Fällen mit NSAR - Verordnungen wurden am häufigsten Diclofenac (7.4%), Ibuprofen (4.4%) und Mefenaminsäure (2.3%) verschrieben.

An nur 8% aller Hospitalisationstagen waren NSAR im KISIM aufgeführt.

In den 68 Fällen, bei denen NSAR verschrieben wurden, kam es in 37 Fällen (54.4% der Fälle, die NSAR in der Verschreibung hatten) zu einer potenziellen Drug-Disease-Interaction mit der Diagnose Hypertonie. In 8 Fällen (11.8%) wurden NSAR verschrieben, obwohl die Patienten eine koronare Herzkrankheit aufwiesen. In 15 Fällen (22.1%) wiesen die Patienten eine Niereninsuffizienz auf, in 6 Fällen (8.8%) eine Herzinsuffizienz. In 11 Fällen (16.2%) wurde ein NSAR verschrieben, welches mit einer gleichzeitigen Thrombozytenaggregations-Hemmung mit Acetylsalicylsäure hätte interferieren können. Diese unterschiedlichen potentiellen Drug-Disease-Interaktionen wurden teilweise in den gleichen Fällen gefunden, da diese Patienten zum Beispiel sowohl eine arterielle Hypertonie wie auch eine Niereninsuffizienz aufwiesen. Insgesamt wurden bei 44 Fällen (64.7%) mögliche Drug-Drug- oder Drug-Disease-Interactions registriert. (Abb. 2) Der Fokus lag auf kardiovaskulären Krankheiten sowie Niereninsuffizienz, andere potentielle Drug-Drug oder Drug-Disease-Interaktionen wurden nicht untersucht.

Abbildung 2: Potentielle NSAR-Drug-Drug- oder -Drug-Disease-Interaktionen.

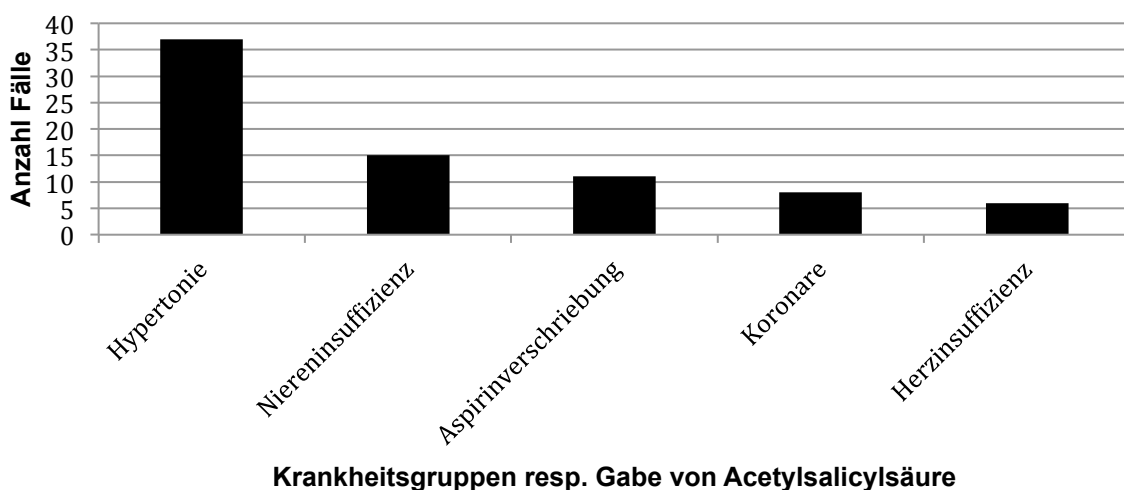


Tabelle 4: NSAR Verschreibung bei stationären multimorbiden Schmerzpatienten des Universitätsspitals Zürich 2011.

| Analgetikum | Fälle N=431 (100%) | Tage Gesamt (Fix/Res) N=6'807(100%) |
|-------------------------------|-------------------------------|--|
| WHO - Stufe 1 | 425 (98.6%) | 6'030 (88.6%) |
| NSAR | 68 (15.8%) | 545 (440/105) (8.0%) |
| Diclofenac | 32 (7.4%) | 246 (200/46) (3.6%) |
| Ibuprofen | 19 (4.4%) | 167 (20/147) (2.5%) |
| Mefenaminsäure | 10 (2.3%) | 64 (25/39) (0.9%) |
| Naproxen | 4 (0.9%) | 43 (43/0) (0.6%) |
| Acetylsalicylsäure (ab 500mg) | 4 (0.9%) | 9 (4/5) (0.1%) |
| Etodolac | 3 (0.7%) | 18 (18/0) (0.3%) |
| Celecoxib | 1 (0.2%) | 5 (5/0) (0.1%) |
| Acemetacin | 1 (0.2%) | 1 (0/1) (0.0%) |

6. Diskussion

6.1. Zusammenfassung der Resultate

Die Analgetikaverschreibung bei stationären multimorbiden Schmerzpatienten der KIM des USZ erfolgte weitgehend nach dem Stufenprinzip der WHO. Üblich war, dass man Wirkstoffe aus der WHO-Stufe 1 verschrieb und nach Bedarf die Analgesie mit Opioiden der Stufe 2 oder 3 verstärkte. Hinsichtlich Anzahl Fälle wie auch hinsichtlich Verschreibungsdauer wurden am meisten Paracetamol, Metamizol sowie Opioide verwendet, NSAR wurden selten verschrieben. In den wenigen Fällen, in denen NSAR verschrieben wurden, waren Diclofenac, Ibuprofen und Mefenaminsäure die präferierten Wirkstoffe. Bei den Opioiden waren die Wirkstoffe Morphin, Oxycodon und Fentanyl vorherrschend. Morphin wurde vor allem in Reserve verschrieben, während Oxycodon und Fentanyl bevorzugt als Fixmedikation gegeben wurden. Im Normalfall wurde ein Opioid fix und das gleiche Opioid in Reserve verschrieben; jedoch kam es bei etwa einem Drittel der Fälle zu Kombinationen von Opioiden, vornehmlich in der Reservemedikation. Teilweise war es 2011 jedoch noch nicht möglich, das gleiche Opioid, welches fix verschrieben wurde, in Reserve zu geben; als Beispiel seien hier Fentanylpflaster genannt, bei welchen noch keine oralen Präparate vorhanden waren. In diesem Fall wurde häufig- entgegen dem WHO-Schema- Morphin in der Reserve verschrieben.

Trotz der geringen Verschreibung von NSAR waren bei fast zwei Dritteln der Patienten mit NSAR-Verschreibung potentielle Drug-Drug- und Drug-Disease-Interaktionen auszumachen.

6.2. Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzen sind häufig, Prävalenzangaben der einzelnen Studien variieren jedoch stark. In der Studie „The impact of chronic pain in the community“ von Smith et al. gaben 50.4% aller befragten Probanden an, an irgendeinem chronischen Schmerz zu leiden. Wenn jedoch die Frage nach signifikanten chronischen Schmerzen gestellt wurde, reduzierte sich der Anteil auf 14.1% [38]. Toblin et al. spezifizierten chronische Schmerzen mit der Frage, ob diese chronischen Schmerzen konstant oder regelmässig auftreten würden: 26%

der Studienpopulation beantworten diese Frage mit „ja“ [38, 39]. Die Prävalenz chronischer Schmerzen ist somit stark abhängig von der Definition der Schmerzen und der Fragestellung der Studie.

In der Studie von Breivik et al. ist nur die Prävalenz von moderaten bis starken chronischen Schmerzen angegeben, die in einer subjektiven Schmerzskala von eins bis zehn bei mindestens fünf liegen [13]. Diese zeigte grosse innereuropäische Unterschiede; in Spanien lag sie bei 12%, in Norwegen bei 30%. Die Schweiz lag mit 16% leicht unter dem europäischen Durchschnitt von 19% [13]. Diese Schmerzen wurden am meisten durch Arthritis und Arthrose verursacht, gefolgt von Bandscheibenproblemen, Traumata und chirurgischen Eingriffen. Weitere Schmerzursachen waren Migräne, Nervenläsionen und Distorsionstrauma der Halswirbelsäule. Interessant ist, dass die krebsbedingten Schmerzen, für welche das WHO-Stufenschema zur Analgesie entworfen wurde, nur 1% aller chronischen Schmerzen in der europäischen Bevölkerung ausmachte [13]. In der Dissertation von Kienast zeigte sich ein ähnliches Bild, als er die chronischen Schmerzen bei multimorbiden Patienten auf den Stationen der KIM des USZ untersuchte: 37% aller untersuchten Patienten wiesen potenziell chronische Schmerzdiagnosen auf. 60% der Patienten wiesen nur eine chronische Schmerzdiagnose auf, 27% deren zwei und 13% gar drei oder mehr. Fast ein Drittel der Patienten litt unter Lumbalgie, gefolgt von Gonarthrose und Schmerzen der Halswirbelsäule mit je 10% der Fälle. Auch hier war der Bewegungsapparat die wichtigste Ätiologie der Schmerzen, allerdings lag in diesem Setting der Anteil krebsbedingter Schmerzen mit rund 14% weit höher als in Bevölkerungsstudien [11, 13]. Diese Zahl ist damit zu erklären, dass das USZ eine Zentrumsfunktion in der Tumorbehandlung der Region innehält und somit der Anteil an Tumorpatienten nicht die durchschnittliche Bevölkerung repräsentiert. Die Patienten mit chronischen Schmerzen litten zweimal häufiger an Depressionen, waren im Durchschnitt 3.3 Tage länger hospitalisiert und wiesen 1.5 Diagnosen mehr auf als Patienten mit den gleichen Kriterien ohne chronische Schmerzdiagnosen.

5.3. Pharmakologische Therapie von chronischen Schmerzen

Die Therapie chronischer Schmerzen sollte multidimensional erfolgen. Nebst der pharmakologischen Therapie und der ursächlichen Behandlung sollte eine psychologische Betreuung und Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei einem stationären Spitalaufenthalt, welcher meistens aufgrund einer akuten Krisensituation oder andersweitiger Ursache notwendig wurde, steht eine suffiziente pharmakologische Therapie der Schmerzen im Vordergrund. Die in vorliegender Arbeit untersuchte Schmerztherapie ist somit nicht primär als Dauerbehandlung von chronischen Schmerzen zu verstehen, sondern in vielen Fällen als pharmakologische Krisenintervention. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in vielen Fällen eine ähnliche pharmakologische Therapie bereits vor der Hospitalisation etabliert war und in einem ähnlichen Rahmen weitergeführt wurde. Hinweise dazu lassen sich darin finden, dass bereits bei Eintritt Opiode der Stufe 3 verschrieben waren, oder diese bis Ende der Hospitalisation gegeben wurden. Zudem weisen die teilweise hohen Dosierungen auf eine gewisse Opiattoleranz hin, welche bei längerer Applikation auftreten. Die Evidenz des Nutzens pharmakologischen Dauerbehandlung von chronischen Schmerzen ist schwach, daher ist weitere Forschung, welche das ambulante Setting miteinbezieht, unabdingbar [40]. Zudem zeigte sich in der Studie von Siebenhuener et al. , dass Drug-Drug- sowie Drug-Morbidity-Interaktionen bei multimorbiden Patienten eine grössere und komplexere Rolle einnehmen könnten als bisher angenommen, da diese bei diesem Patientengut bisher nicht ausreichend untersucht wurden [41]. Im stationären Setting – Inhalt vorliegender Arbeit - sind folgende Rückschlüsse zu ziehen:

5.3.1. WHO – Stufe 1

Die beiden Analgetika Metamizol und Paracetamol wurden regelmässig verschrieben. Sie stellten die Basis der analgetischen Therapie bei chronischen Schmerzpatienten dar. Die Ärzte der KIM hielten sich dabei an das WHO-Schema und neuste Guidelines von Dowell et al, welches eine Grundanalgesie mit Analgetika der Stufe 1 vorsieht [30, 42]. Metamizol und Paracetamol wurden dabei häufig kombiniert.

Auf NSAR wurde weitgehend verzichtet. Diese Analgetika weisen zwar einen hohen Nutzen bei akuten Schmerzen mit entzündlicher Komponente auf, welche jedoch bei Langzeitanwendung von zunehmenden unerwünschten Nebenwirkungen wie Magenulcera, Verschlechterung arterieller Hypertonie und Nierenschädigung überschattet werden [19]. Von der Langzeitgabe von NSAR wird in diversen Studien abgeraten [22, 23, 40]. Zudem ist die Verabreichung von NSAR bei multimorbiden Patienten insofern risikoreicher, da es häufiger zu Drug-Disease-Interaktionen kommt. Bei zwei Drittel aller Patienten vorliegender Arbeit, bei welchen NSAR verschrieben wurden, waren eine oder mehrere Drug-Disease-Interaktionen zu verzeichnen. Ein weitgehender Verzicht bei multimorbiden internistischen Patienten scheint daher sinnvoll; der Einsatz sollte selektiv, zeitlich begrenzt und gezielt erfolgen.

5.3.2. WHO – Stufe 2 und 3

Die Anwendung von Opioiden bei multimorbiden Patienten scheint bei korrekter Applikation sicher zu sein und es sind nicht mehr Nebenwirkungen als bei monomorbiden Patienten zu erwarten [43, 44]. Da sie auch in der Langzeitanwendung als sicher gelten [40] und keine Endorganschäden, wie beispielsweise Niereninsuffizienz, Magenulcera oder Leberversagen verursachen, werden sie bei chronischen Schmerzpatienten regelmässig eingesetzt. Im Setting dieser Arbeit stellten die Opiode einen wichtigen Pfeiler der Schmerztherapie dar. In fast drei Viertel aller Fälle wurden Opiode verschrieben, in den meisten über die gesamte Dauer der Hospitalisation. Das WHO-Schema wurde grösstenteils eingehalten, allerdings liessen sich in einem Drittel aller untersuchten Fälle Kombinationen von Opioiden finden. Es gibt Situationen, in denen eine Kombination bewusst in Kauf genommen wurde. So war im Jahr 2011 kein kurzwirksames Fentanyl-Präparat im USZ verfügbar, jedoch wurden transdermale Fentanylpflaster häufig eingesetzt. Somit blieb den Ärzten keine andere Möglichkeit, als ein anderes, kurzwirksames Opioid als Reservemedikation zum Fentanylpräparat zu verschreiben. In den anderen Fällen, bei denen Opiode kombiniert wurden, war der Grund aus den Daten nicht ersichtlich.

Es gibt zur Zeit nur wenig Evidenz über den Nutzen einer Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen Schmerzpatienten, zudem fehlt ein ganzheitliches Konzept zur Behandlung von chronischen Schmerzen [40, 45, 46]. Erste Bestrebungen die Opioidtherapie zur vereinheitlichen zeigen sich zum Beispiel in der CDC Guideline für die Verschreibungen von Opioiden bei chronischen Schmerzen von Dowell et al 2016, welche zum Ziel hat, die Sicherheit und Effektivität der Opioidtherapie zu verbessern [42].

6. Limitationen

Diese Arbeit untersuchte einzig die Medikamentenverschreibung bei multimorbiden internistischen Patienten im stationären Setting eines Universitätsspitals. Die Daten entsprechen somit einer Momentaufnahme bei multimorbiden Schmerzpatienten und lassen nur bedingt eine Aussage über deren pharmakologische Langzeitbehandlungen zu. Zudem wurden nur Verschreibungen, nicht jedoch effektiven Medikamentengaben analysiert.

7. Konklusion

Das Stufenschema der WHO wird, mit einigen Ausnahmen, bei multimorbiden chronischen Schmerzpatienten angewandt. Die 1. Stufe der WHO-Leiter wird ausgeschöpft mit der Ausnahme von NSAR, welche aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und entsprechenden Drug-Drug- und Drug-Disease-Interaktionen gemieden werden. Analgetika der Stufen 2 und 3 gelten bei multimorbiden Patienten als sicher und werden häufig eingesetzt, im Setting dieser Studie bei rund 70% aller Fälle. Der Nutzen der pharmakologischen Therapie bei multimorbiden chronischen Schmerzpatienten ist jedoch schlecht untersucht und bedarf weiterer Forschung [40, 47].

8. Ausblick

Bei multimorbiden Patienten mit chronischen Schmerzen fehlen Guidelines für die eine entsprechende Schmerzbehandlung, da Behandlungsguidelines vor allem monomorbide Zustände beschreiben und Studien in entsprechenden Patientengruppen durchgeführt wurden. Somit ist Forschung auf diesem Gebiet unabdingbar, um das Risiko der Polypharmazie, welche durch die Behandlung mehrerer chronischen Zustände entsteht, zu berücksichtigen. Zudem müsste die eher dogmenbehaftete Rolle der Opioiden zumindest bei multimorbiden Patienten überdenkt werden, da ihr Einsatz unter Umständen weniger

Nachteile mit sich bringt als die im ambulanten Setting sehr populären NSAR [47]. Auch die Rollen von Paracetamol und Metamizol in der Langzeittherapie sollten weiter untersucht werden und in allfällige Guidelines mit einfließen. Bei der Population dieser Studie im Schnitt pro Aufenthalt 21.7 Präparate verabreicht (Data not shown), von welchen nur gerade drei Analgetika waren.

8. Literaturverzeichnis

1. Fortin, M., M. Stewart, M.E. Poitras, J. Almirall and H. Maddocks, *A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology*. Ann Fam Med, 2012. 10(2): p. 142-51.
2. Uijen, A.A. and E.H. van de Lisdonk, *Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years*. Eur J Gen Pract, 2008. 14 Suppl 1: p. 28-32.
3. Ferrucci, L., F. Giallauria and J.M. Guralnik, *Epidemiology of aging*. Radiol Clin North Am, 2008. 46(4): p. 643-52, v.
4. Bundesamt für Statistik, 2013.
5. Bundesamt für Statistik, *Bevölkerungsdaten im Zeitvergleich*. 2013
6. Schweizerisches Gesundheitsobservatorium, *Nationaler Gesundheitsbericht*. 2015.
7. Fortin, M., G. Bravo, C. Hudon, A. Vanasse and L. Lapointe, *Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice*. Ann Fam Med, 2005. 3(3): p. 223-8.
8. van den Bussche, H., D. Koller, T. Kolonko, H. Hansen, K. Wegscheider, G. Glaeske, E.C. von Leitner, I. Schafer, and G. Schon, *Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany*. BMC Public Health, 2011. 11: p. 101.
9. Barnett, K., S.W. Mercer, M. Norbury, G. Watt, S. Wyke and B. Guthrie, *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study*. Lancet, 2012. 380(9836): p. 37-43.
10. Schneider, F., V. Kaplan, R. Rodak, E. Battegay and B. Holzer, *Prevalence of multimorbidity in medical inpatients*. Swiss Med Wkly, 2012. 142: p. w13533.
11. Kienast Alexander Max, Arbeit unter der Leitung von Lukas Zimmerli, Barbara Holzer, Edouard Battegay, *Multimorbidität und chronische Schmerzen - eine Pilotstudie bei stationären internistischen Patienten des Universitätsspitals Zürich*. 2013.

12. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy.* Pain Suppl, 1986. 3: p. S1-226.
13. Breivik, H., B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen and D. Gallacher, *Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment.* Eur J Pain, 2006. 10(4): p. 287-333.
14. Nobili, A., A. Marengoni, M. Tettamanti, F. Salerno, L. Pasina, C. Franchi, A. Iorio, M. Marcucci, S. Corrao, G. Licata, and P.M. Mannucci, *Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study.* Eur J Intern Med, 2011. 22(6): p. 597-602.
15. Volpe, M., D. Chin and F. Paneni, *The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine.* Fundam Clin Pharmacol, 2010. 24(1): p. 9-17.
16. Catella-Lawson, F., M.P. Reilly, S.C. Kapoor, A.J. Cucchiara, S. DeMarco, B. Tournier, S.N. Vyas, and G.A. FitzGerald, *Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin.* N Engl J Med, 2001. 345(25): p. 1809-17.
17. MacDonald, T.M. and L. Wei, *Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin.* Lancet, 2003. 361(9357): p. 573-4.
18. Eap, C.B., S. Crettol, J.S. Rougier, J. Schlapfer, L. Sintra Grilo, J.J. Deglon, J. Besson, M. Croquette-Krokar, P.A. Carrupt, and H. Abriel, *Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers.* Clin Pharmacol Ther, 2007. 81(5): p. 719-28.
19. Wilder-Smith, C.H., *Pain treatment in multimorbid patients, the older population and other high-risk groups. The clinical challenge of reducing toxicity.* Drug Saf, 1998. 18(6): p. 457-72.
20. Catella-Lawson, F. and L.J. Crofford, *Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity.* Am J Med, 2001. 110 Suppl 3A: p. 28S-32S.
21. Burmester, G., A. Lanas, L. Biasucci, M. Hermann, S. Lohmander, I. Olivieri, C. Scarpignato, J. Smolen, C. Hawkey, A. Bajkowski, F. Berenbaum, F. Breedveld, P.

- Dieleman, M. Dougados, T. MacDonald, E.M. Mola, T. Mets, N. Van den Noortgate, and H. Stoevelaar, *The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel*. Ann Rheum Dis, 2011. 70(5): p. 818-22.
22. Hudon, C., M. Fortin and H. Soubhi, *[Chronic musculoskeletal conditions and comorbidities in primary care settings]*. Can Fam Physician, 2008. 54(1): p. 74-5.
 23. Schnitzer, T.J., *Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain*. Clin Rheumatol, 2006. 25 Suppl 1: p. S22-9.
 24. Schuijt, M.P., H.W. Huntjens-Fleuren, M. de Metz and E.J. Vollaard, *The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers*. Br J Pharmacol, 2009. 157(6): p. 931-4.
 25. *Jahresbericht des Universitätsspital Zürich 2011*. 2011.
 26. van den Akker, M.B.F.K.J., *Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of literature*. Eur J Gen Pract, 1996. 2: p. 65-70.
 27. Boyd, C.F., M., *Future of Multimorbidity Research: How should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design?* Public Health Reviews, 2010. 32: p. 451-474.
 28. O'Halloran, J., G.C. Miller and H. Britt, *Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2*. Fam Pract, 2004. 21(4): p. 381-6.
 29. World Health Organization, *Traitement de la douleur cancéreuse*. 1987.
 30. World Health Organization, *Traitement de la douleur cancéreuse*. 1997.
 31. Aktories, K., U. Förstermann, F. Hofmann and K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* ISBN 978-3-437-42522-6. 2009. 10. überarbeitete Auflage: p. 242.
 32. Hohlfeld, T., N. Zimmermann, A.A. Weber, G. Jessen, H. Weber, K. Schror, H.D. Holtje, and R. Ebel, *Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis*. J Thromb Haemost, 2008. 6(1): p. 166-73.

33. Chan, A.T., J.E. Manson, C.M. Albert, C.U. Chae, K.M. Rexrode, G.C. Curhan, E.B. Rimm, W.C. Willett, and C.S. Fuchs, *Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events*. *Circulation*, 2006. 113(12): p. 1578-87.
34. White, W.B. and P. Campbell, *Blood pressure destabilization on nonsteroidal antiinflammatory agents: acetaminophen exposed?* *Circulation*, 2010. 122(18): p. 1779-81.
35. Graham, D.J., D. Campen, R. Hui, M. Spence, C. Cheetham, G. Levy, S. Shoor, and W.A. Ray, *Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study*. *Lancet*, 2005. 365(9458): p. 475-81.
36. Bleumink, G.S., J. Feenstra, M.C. Sturkenboom and B.H. Stricker, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure*. *Drugs*, 2003. 63(6): p. 525-34.
37. Barkin, R.L. and A. Buvanendran, *Focus on the COX-1 and COX-2 agents: renal events of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs-NSAIDs*. *Am J Ther*, 2004. 11(2): p. 124-9.
38. Smith, B.H., A.M. Elliott, W.A. Chambers, W.C. Smith, P.C. Hannaford and K. Penny, *The impact of chronic pain in the community*. *Fam Pract*, 2001. 18(3): p. 292-9.
39. Toblin, R.L., K.A. Mack, G. Perveen and L.J. Paulozzi, *A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs*. *Pain*, 2011. 152(6): p. 1249-55.
40. Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, *Langzeitanwendung von Schmerzmitteln bei nicht-tumorbedingten Schmerzen*. 2010.
41. Siebenhuener, K., E. Eschmann, A. Kienast, D. Schneider, C.E. Minder, R. Saller, L. Zimmerli, J. Blaser, E. Battegay, and B.M. Holzer, *Chronic Pain: How Challenging Are DDIs in the Analgesic Treatment of Inpatients with Multiple Chronic Conditions?* *PLoS One*, 2017. 12(1): p. e0168987.
42. Dowell, D., T.M. Haegerich and R. Chou, *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016*. *MMWR Recomm Rep*, 2016. 65(1): p. 1-49.

43. Pergolizzi, J., R.H. Boger, K. Budd, A. Dahan, S. Erdine, G. Hans, H.G. Kress, R. Langford, R. Likar, R.B. Raffa, and P. Sacerdote, *Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)*. Pain Pract, 2008. 8(4): p. 287-313.
44. Schuler, M., D. Razus and P. Oster, *[Complaints under analgesics: the difficult interpretation by older patients]*. Schmerz, 2009. 23(2): p. 121-33.
45. Cowan, D.T., J. Wilson-Barnett, P. Griffiths, D.J. Vaughan, A. Gondhia and L.G. Allan, *A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study to assess the effects of long-term opioid drug consumption and subsequent abstinence in chronic noncancer pain patients receiving controlled-release morphine*. Pain Med, 2005. 6(2): p. 113-21.
46. World Health Organization and K Neeta, *WHO Normative Guidelines on Pain Management; Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO*. 2007.
47. Theiler Robert, W.B., *Rationale Schmerztherapie - oder doch nicht?* Schweiz Med Forum, 2012. 2012;12(34): p. 645-651.

9. Anhang

9.1. Liste der an der KIM des USZ verwendeten Analgetika 2011

| ATC-Codes | WHO Stufe | Wirkstoff | Produktname |
|--------------------|-----------|--------------------|---------------------------|
| WHO Stufe 1 | | | |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Acetalgin |
| S01BC05 | 1 | Ketorolac | Acular |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | alcacyl |
| M01AE02 | 1 | Naproxen | Aleve |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Alges-X |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Algifor |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Alka-Seltzer |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Amavita Ibuprofen |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Amavita Paracetamol |
| M01AB55 | 1 | Diclofenac | Arthrotec |
| M01AE02 | 1 | Naproxen | Apranax |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | ASA-Tabs |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Aspégic |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Asperivo |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Aspirin |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Aspro |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | ASS |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Becetamol |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Ben-u-ron |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Brufen |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Cardiax-ASS |
| M01AH01 | 1 | Celecoxib | Celebrex |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Contra-Schmerz |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Dafalgan |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Diclac |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Diclofenac - 1 A Pharma |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Diclofenac -CIMEX Kapseln |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Diclofenac rapid/retard |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Dismenol |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Dolgit |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Dolocyl |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Dolo-Spedifen |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Dolprone |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Ecofenac |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ecoprofen |
| M01AB01 | 1 | Indometacin | Elmetacin |
| M01AC01 | 1 | Piroxicam | Felden |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Flector |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Flector EP Tissugel |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Grefen |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Grofenac |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ibu eco |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ibuprofen N Helvepharm |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ibuprofen-CIMEX |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ibuprofen-Teva |

| | | | |
|---------|---|--------------------|----------------------|
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ibuscent |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Ibusifar |
| M01AB01 | 1 | Indometacin | Indocid |
| M01AB01 | 1 | Indometacin | Indometacin |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Inflamac |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Influbene |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Iproben |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Irfen |
| N02BA01 | 1 | Acetylsalicylsäure | Kardégic |
| M01AB08 | 1 | Etodolac | Lodine |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Mefenacid |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Mefenamin |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Mefenaminsäure |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Mephadolor |
| N02BB02 | 1 | Metamizol | Minalgin |
| M01AC06 | 1 | Meloxicam | Mobicox |
| M01AE02 | 1 | Naproxen | Naproxen-Mepha |
| N02BB02 | 1 | Metamizol | Novalgin |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Nurofen |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Olfen |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Optifen |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Panadol |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Paracetamol |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Perfalgan |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Perskindol Ibuprofen |
| M01AC01 | 1 | Piroxicam | Pirocam |
| M01AC01 | 1 | Piroxicam | Pirosol |
| M01AC01 | 1 | Piroxicam | Piroxicam |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Ponstan |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Primofenac |
| M01AE02 | 1 | Naproxen | Proxen |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | RELOVA |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Saridon |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Spedifen |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Spiralgin |
| M01AG01 | 1 | Mefenaminsäure | Sprotusal tabs |
| M01AB11 | 1 | Acemetacin | Tilur retard |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Tonopan |
| M01AB15 | 1 | Ketorolac | Tora-dol |
| M01AE01 | 1 | Ibuprofen | Treupel |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Treupel |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Tylenol |
| M01AE52 | 1 | Naproxen/Esomep | Vimovo |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Vifenac |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Voltaren |
| M01AB05 | 1 | Diclofenac | Voltfast |
| N02BE01 | 1 | Paracetamol | Zolben |

WHO STUFE 2

| | | | |
|---------|---|--------------------|---------------------|
| N02AA59 | 2 | Codein/Paracetamol | Co-Dafalgan |
| N02AA08 | 2 | Dihydrocodein | Codicontin |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tradonal One |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramactil Uno |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramadol Helvepharm |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramadol Sandoz |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramadol Streuli |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramadol-Mepha |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramal |
| N02AX02 | 2 | Tramadol | Tramundin |
| N02AX52 | 2 | Tramadol | Zaldiar |

WHO STUFE 3

| | | | |
|---------|---|--------------|--------------------------------------|
| N02AB03 | 3 | Fentanyl | Abstral |
| N02AB03 | 3 | Fentanyl | Actiq |
| N02AB03 | 3 | Fentanyl | Durogesic |
| N02AB03 | 3 | Fentanyl | Fentanyl Sandoz |
| N02AB03 | 3 | Fentanyl | Fentanyl Spirig |
| N02AB03 | 3 | Fentanyl | Fentanyl-Mepha |
| N02AA03 | 3 | Hydromorphon | Hydromorphoni hydrochloridum Streuli |
| N02AA03 | 3 | Hydromorphon | Jurnista |
| N02AA01 | 3 | Morphin | Kapanol |
| N02AA01 | 3 | Morphin | Morphini hydrochloridum Streuli |
| N02AA01 | 3 | Morphin | M-retard Helvepharm |
| N02AA01 | 3 | Morphin | MST |
| N02AA01 | 3 | Morphin | Oramorph |
| N02AA05 | 3 | Oxycodon | Oxycontin |
| N02AA05 | 3 | Oxycodon | Oxynorm |
| N02AA03 | 3 | Hydromorphon | Palladon |
| N02AB02 | 3 | Pethidin | Pethidin Amino |
| N02AB02 | 3 | Pethidin | Pethidin HCl Bichsel |
| N02AB02 | 3 | Pethidin | Pethidin Sintetica |
| N02AB02 | 3 | Pethidin | Pethidin Streuli |
| N02AA01 | 3 | Morphin | Sevredol |
| N02AA01 | 3 | Morphin | Sevre-Long |
| N01AH01 | 3 | Fentanyl | Sintenyl |
| N07BC01 | 3 | Buprenorphin | Subutex |
| N02AA55 | 3 | Oxycodon | Targin |
| N02AE01 | 3 | Buprenorphin | Temgesic |
| N02AE01 | 3 | Buprenorphin | Transtec |
| N02AX01 | 3 | Tilidin | Valoron |
| N02AX01 | 3 | Tilidin | Valoron |

10. Verdankungen

Mein Dank geht an die Mitarbeiter des Kompetenzzentrum Multimorbidität USZ, welche mich bei meiner Arbeit tatkräftig unterstützt hatten.

- PD Dr. med. Lukas Zimmerli, welcher die Gesamtleitung innehatte und mit seiner Fachkompetenz stets die richtigen Leitplanken setzte
- Dr. med. Dominik Schneider, welcher die nötigen inhaltlichen Inputs gab und erste Ansprechperson bei allen Fragen zur Schmerztherapie war
- Dr. Barbara Holzer, welche die technische Leitung innehatte und dafür sorgte, dass die Datensammlung die nötige Wissenschaftlichkeit und Struktur besass
- Dr. med. Klarissa Siebenhühner, welche erste Ansprechperson bei Fragen bezüglich Literaturrecherchen und Datensatzproblemen war.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Thomas und Susanne Weinmann, die mich auf meinem Ausbildungsweg stets tatkräftig und liebevoll begleiten.